

66-

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

# BREVET D'INVENTION

N° 886.467

Classif. Internat.: C07D

Mis en lecture le: 01-04-1981

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu le procès-verbal dressé le 3 décembre 1980 à 14 h. 30  
au Service de la Propriété Industrielle;

## ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
252, Yongdu-Dong, Dongdaemun-Ku, Seoul (Korea)  
repr. par Bugnion S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Procédé de préparation de dérivés  
d'antibiotiques de la série des  $\beta$ -lactames, produits  
intermédiaires nouveaux et procédé de préparation de ceux-ci  
(Inv. D.G. Kang, B.G. Park, S.H. Hong)

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 décembre 1980.

PAR DÉLEGATION SPÉCIALE :



L. SALPÉTIER  
Directeur

6008467

Mémoire descriptif déposé à l'appui de la demande de brevet d'invention pour :  
"PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES D'ANTIBIOTIQUES DE LA SERIE  
DES  $\beta$ -LACTAMES, PRODUITS INTERMEDIAIRES NOUVEAUX ET PROCEDE DE  
PREPARATION DE CEUX-CI"

formée par :

la société dite : Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd. à 252, Yongdu-Dong,  
Dongdaemun-Ku,  
Seoul, Korea

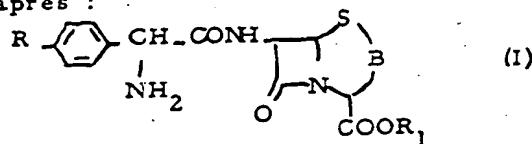
Inventeurs : Dong Goo Kang, Seoul  
Bok Goo Park, Seoul  
Sung Ha Hong, Kyungki-Do

=====

P44.12B.1/PDAB-2

La présente invention concerne un procédé nouveau de préparation de dérivés d'antibiotiques de la série des  $\beta$ -lactames, ainsi que les produits de réaction intermédiaires et la préparation de ceux-ci.

Suivant la présente invention, il est proposé un procédé de préparation de dérivés d'antibiotiques de la série des  $\beta$ -lactames de la formule (I) indiquée ci-après :

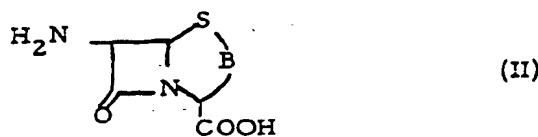


formule dans laquelle : R représente de l'hydrogène ou un groupe hydroxyle; B représente un élément choisi dans le groupe constitué par

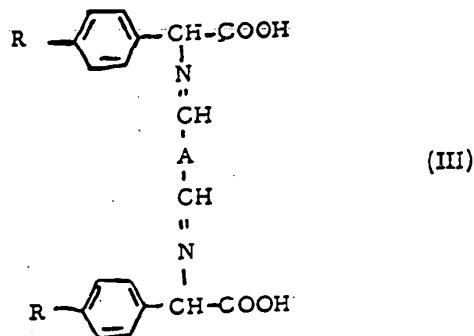


où  $R_3$  est un élément choisi dans le groupe constitué par l'hydrogène, un halogène,  $-OCOCH_3$  et  $-S-R_4$ ,  $R_4$  représentant un groupe hétérocyclique contenant une chaîne fermée à 5 ou 6 éléments, comprenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, à l'un et/ou à plusieurs desquels peuvent être substitués un groupe alkyle inférieur comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle inférieur, un groupe alkényle inférieur, un groupe amino, ou un groupe amino substitué ou un atome d'halogène, et  $R_1$  étant de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe phthalidyle.

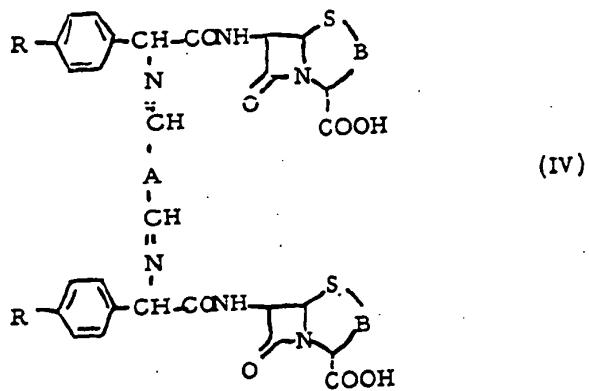
Le procédé de préparation consiste à faire réagir un composé de la formule (II) indiquée ci-après :



formule dans laquelle B a la signification reprise plus haut, avec un acide dicarboxylique de la formule (III) indiquée ci-après ou avec le dérivé réactif de celui-ci



formule dans laquelle R a la signification reprise plus haut;  
 A représente  $-(\text{CH}_2)_n-$  ou de l'arylène, et  
 n est égal à zéro ou représente un nombre entier  
 allant de 1 à 4 inclus;  
 la réaction étant suivie de l'hydrolyse du composé ainsi obtenu, répon-  
 dant à la formule (IV) indiquée ci-après :



formule dans laquelle R, A et B ont les significations qui ont été reprises plus haut, le groupe carboxyle de la formule (IV) pouvant, si c'est nécessaire, être estérifié en vue de l'introduction du groupe  $\text{R}_1$ , au moyen d'acide, ce qui permet d'obtenir le dérivé d'antibiotique de la série des  $\beta$ -lactames de la formule (I).

Tout composé des antibiotiques de la série des  $\beta$ -lactames est un antibiotique à large spectre, qui est largement utilisé. Toutefois, lorsqu'il est administré par voie buccale, il est incomplètement absorbé dans la circulation du sang. Certains praticiens estiment que ceci représente un inconvénient, et l'on a, pour cette raison, fait certaines tentatives afin de trouver des dérivés d'antibiotiques de la série des  $\beta$ -lactames pou-

vant donner une plus forte concentration dans le sang après avoir été administrés par voie buccale. Ces tentatives ont eu pour résultat la mise au point de divers antibiotiques de la série des  $\beta$ -lactames, tels que, par exemple, l'ampicilline, la talampicilline, la céphalexine, la céphalotidine, etc.

Un certain nombre de produits de genres connus sont décrits dans les publications qui sont indiquées ci-après à titre de références :

brevet anglais no. 1.328.340,

brevet américain no. 4.067.976,

brevet japonais no. 48-5793.

brevet japonais no. 48-8798.

Selon les procédés connus par les brevets susmentionnés, on prépare le composé de la formule (I) en introduisant un groupe acyle en 6ième position de la pénicilline ou en 7ième position de la céphalosporine, ce qui consiste à faire réagir le groupe amino de 6ième position de la pénicilline ou le groupe amino de la 7ième position de la céphalosporine avec un groupe amino protégé, tel que des sels d'addition acides, de l'énamine et la base de Schiff, ou avec le dérivé réactif de ce groupe. Le procédé de préparation qui fait l'objet de la présente invention diffère de ces procédés connus.

Le procédé de préparation qui fait l'objet de la présente invention permet d'obtenir un produit intermédiaire nouveau de la formule (IV), que l'on produit en faisant réagir un groupe amino de 6ième position (ou un groupe amino de 7ième position) de la chaîne fermée des  $\beta$ -lactames avec un composé de la formule (III), qui contient un groupe amino protégé par un dialdéhyde, ou avec le dérivé réactif de ce composé.

A titre d'exemples d'agents de protection, il convient de mentionner les dialdéhydes aliphatiques comprenant de 1 à 4 atomes de carbone tels que le glyoxal, l'aldéhyde malonique ou l'aldéhyde adipique; et les dialdéhydes aromatiques tels que l'aldéhyde phthalique, l'aldéhyde isophthalique ou l'aldéhyde de téraphthalique.

Si c'est nécessaire, on estérifie encore le groupe carboxyle de la chaîne fermée de la  $\beta$ -lactame de la formule (IV) en utilisant des agents estérifiants. Le composé de la formule (IV) que l'on a produit de cette manière est hydrolysé par un procédé déjà connu.

L'agent de protection du groupe amino auquel on accorde de loin la préférence est le glyoxal. Les agents d'estérification auxquels on accorde de la préférence sont les alcools inférieurs comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, les dérivés du phthalide, tels que l'hydroxyphthalide, le chlorophthalide et le bromophthalide, ou l'acide dibromotoluïque. Parmi ces agents d'estérification, ceux auxquels on accorde la plus grande préférence sont les dérivés du phthalide et l'acide dibromotoluïque.

La réaction entre le composé (II) et le composé (III) peut être effectuée dans des solvants organiques inertes ordinaires. Au nombre des solvants organiques inertes auxquels on accorde la préférence, on peut notamment citer les hydrocarbures aromatiques, par exemple le benzène; les groupes alkyles halogénés, par exemple le dichlorométhane et le chloroforme; les nitriles, par exemple l'acetonitrile; les esters, par exemple l'acétate d'éthyle; les cétones, par exemple l'acétone; ou les solvants organiques inertes tels que ceux qui sont communément employés dans les préparations d'un type tel que celui de la pénicilline ou de la céphalosporine.

La réaction dont il vient d'être question peut avantageusement être effectuée en présence d'un agent déshydratant.

En tant qu'agent de déshydratation, on peut employer un anhydride absorbant de sel inorganique. Mais dans le cas d'un solvant du genre indiqué, qui forme un mélange azéotropique avec l'eau, l'eau doit être éliminée par distillation azéotropique.

Dans le cas où l'on utilise un dérivé réactif de la formule (III) qui a été indiquée plus haut, en particulier, on peut avoir recours à l'addition d'une base inorganique ou d'une base organique convenable pour neutraliser l'acide qui aura été libéré au cours du déroulement de la réaction.

Comme bases convenables, on peut par exemple citer les sels inorganiques basiques tels que le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, le carbonate de sodium et le carbonate de potassium; et les bases organiques telles que, par exemple, les amines primaires, par exemple la méthylamine et l'éthylamine; les amines secondaires, par exemple la diméthylamine et la diéthylamine; les amines tertiaires, par exemple la triméthylamine et la triéthylamine; les amines aromatiques, par exemple la pyridine; et les dérivés de l'aniline, par exemple l'aniline, la N-méthylaniline et la N,N-diméthylaniline.

La réaction en question peut être menée à une température comprise dans la gamme allant de -20°C à la température du point d'ébullition du solvant.

A titre d'exemples de dérivés réactifs de la formule (III), on peut citer les halogénures d'acides, tels que les chlorures d'acides ou les bromures d'acides; les anhydrides mélangés, tels que les azides d'acides, l'anhydride alkyl-phosphorique, l'anhydride dibenzylphosphorique, l'anhydride halophosphorique, l'anhydride sulfonique, l'anhydride carboxylique aliphatique (par exemple l'acide pivaloïque, l'acide pentanoïque, l'acide isopentanoïque, l'acide 2-éthylbutanoïque ou l'acide 2-éthylhexanoïque), et l'anhydride carboxylique aromatique (acide benzofrique); et l'anhydride d'acide asymétrique.

Parmi les composés de la formule (III) que l'on utilise lors de l'application du procédé indiqué plus haut, un composé dans lequel n'est égal à zéro, tel que le produit de condensation d'aminoacide et de glyoxal, convient tout particulièrement.

Au cours de la réaction d'estérification du groupe carboxyle de la chaîne fermée de la  $\beta$ -lactame, il est également possible d'avoir recours à l'addition d'une base inorganique ou d'une base organique comme capteur d'acide. La base à laquelle on accorde tout particulièrement la préférence est la triéthylamine.

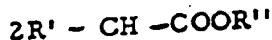
Le composé de la formule (IV) est facilement hydrolysé au moyen d'acide, et le glyoxal qui est employé pour protéger le groupe amino de la chaîne fermée de la  $\beta$ -lactame est également régénéré par cette hydrolyse à l'acide du composé de la formule (IV). Ce glyoxal est rapidement polymérisé en solution aqueuse.

Le polymère ainsi obtenu est facilement séparé et purifié, et il est également facilement transformé en monomère par distillation. C'est là la raison pour laquelle on peut réduire le coût de la préparation, en réutilisant le glyoxal récupéré.

Un composé de la formule (III) est un composé nouveau, et comme il représente une matière précieuse dans l'application du procédé qui fait l'objet de la présente invention, il fait également partie de celle-ci.

Un composé de la formule (III) peut être préparé par un procédé qui consiste à faire réagir un aminoacide de la formule (V) indiquée ci-après ou le dérivé réactif de celui-ci

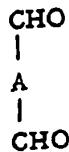
500467



(V)



formule dans laquelle  $R'$  représente un groupe  $\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-$ ,  $R$  représente de l'hydrogène ou un groupe hydroxyle, et  $R''$  représente de l'hydrogène, un ion métallique ou un groupe formateur d'ester, avec un dialdéhyde de la formule (VI) indiquée ci-après :



(VI)

formule dans laquelle  $A$  a la signification indiquée plus haut.

La réaction en question peut être effectuée dans un solvant organique inerte ordinaire, de préférence en présence d'un agent de condensation ou d'un agent déshydratant.

Un composé de la formule (I), dans laquelle  $R_1$  représente de l'hydrogène, peut être transformé en sels qui sont acceptables pour l'usage thérapeutique, par des procédés connus de manière générale.

Les exemples qui sont donnés ci-après ne le sont qu'aux seules fins d'illustration et ne limitent aucunement la portée de la présente invention, telle qu'elle est définie dans les revendications énoncées en fin de ce mémoire.

#### Exemple 1

Bis- $\alpha$ -éthylène-amino-phénylacétate de sodium.

15,1 g d'acide  $\alpha$ -amino-phénylacétique (0,1 M) ont été mis en suspension dans 125 ml d'alcool méthylique.

Une solution de 4,3 g de NaOH à 93 % (0,1 M) dissous dans 5 ml d'eau a été ajoutée à la suspension indiquée ci-dessus et la suspension a été agitée à la température ambiante.

Le mélange a été refroidi à 0°C et 6 ml de glyoxal à 40 % (0,05 M) y ont été ajoutés; le mélange de réaction a été maintenu à la température de 0°C pendant un laps de temps de 4 heures.

A la suite de cela, le mélange indiqué ci-dessus a été séché sur du sulfate de sodium anhydre, a été filtré et a été concentré sous vide.

Le produit de la concentration a été mis en dispersion dans 250 ml d'éther pour donner un produit cristallin jaun (16,4 g, 89,5 %).

UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  362 nm, 210 nm

Point de fusion : 96°C.

Exemple 2

Bis- $\alpha$ -éthylène-amino-p-hydroxy-phénylacétate de sodium.

Une solution de 4,3 g de NaOH à 93 % (0,1 M) dissous dans 5 ml d'eau a été ajoutée à une suspension de 16,72 g d'acide  $\alpha$ -amino-p-hydroxy-phénylacétique (0,1 M) dans 125 ml d'alcool méthylique et la suspension a été agitée à la température ambiante.

Le mélange a été refroidi à 0°C et 2,9 g de glyoxal à 40 % (0,05 M) y ont été ajoutés; le mélange de réaction a été maintenu à la même température pendant un laps de temps de 5 heures.

Après avoir été séché sur du sulfate de sodium anhydre, le mélange indiqué ci-dessus a été filtré et concentré sous vide.

Le produit de la concentration a été mis en dispersion dans 250 ml d'éther pour donner un produit cristallin jaune (17 g, 85,0 %).

UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  368 nm, 212 nm

Point de fusion : 95°C.

Exemple 3

Acide 6-[D-( $\alpha$ -amino- $\alpha$ -phénylacétamido)]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique.

6,93 g de bis- $\alpha$ -éthylène-amino-phénylacétate de sodium (0,02 M) ont été dissous dans 25 ml d'éthanol et refroidis à -10°C. 0,2 ml de N-méthylmorpholine y ont été ajoutés, et cette addition a été suivie d'une addition de 5,06 g de chlorure de pivaloyle (0,04 M), après quoi le mélange de réaction ainsi formé a été réchauffé à 20°C et a ensuite été soumis à une agitation vigoureuse pendant un laps de temps de 30 minutes, à la température à laquelle il avait été porté. 1,4 ml d'acide-2-éthylhexanoïque a alors été ajouté au mélange, lequel a ensuite été refroidi à la température de -50°C.

A la solution ainsi obtenue a été ajoutée goutte à goutte une solution de 8,43 g de 6-APA (0,039 M) dissous dans 20 ml de chlorure de méthylène, au moyen de 6,3 ml de diéthylamine et de 0,2 ml de triéthylamine, sous agitation, à une température de -40°C ~ -50°C, pendant un laps de temps de 75 minutes.

70 ml d'eau ont ensuite été ajoutés à la solution, tandis que celle-ci était agitée vigoureusement, addition qui a été suivie d'une addition d'environ 10 ml de HCL concentré, afin de produire une lente élévation constante de température de -50°C à +5°C.

A la suite de cela, le pH du mélange ainsi formé a été réglé à une valeur inférieure à 1 et le mélange a été soumis à agitation, à la température plus élevée à laquelle il avait été porté, pendant un laps de temps de 1 heure encore. La couche d'eau a été séparée et a, si cela était nécessaire, été filtrée, et le pH de la solution a été réglé à 4,6 par addition d'environ 8,3 ml d'ammoniaque concentré, au cours d'un laps de temps de 1 heure.

Après filtration, le résidu a été lavé au moyen de 15 ml d'eau et de 70 ml d'acétone, et il a été séché à la température ambiante, pendant un laps de temps de 6 heures.

De cette manière, on a obtenu un produit cristallin blanc d'un poids de 9,5 g (60,4 %).

(1)  $[\alpha]_D^{20} : + 232^\circ$

(2) Teneur en eau : 13,4 %

(3) Analyse : 97 % (sous forme d'anhydride)

(4) IR :  $\sqrt{KBr} \text{ cm}^{-1}$  3.000 (amine)

1.775 (C=O,  $\beta$ -lactame)

1.680 (C=O, amide)

1.601 (acide carboxylique).

#### Exemple 4

Acide 7-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -phénylacétamido)-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ène-2-carboxylique.

6,93 g de bis- $\alpha$ -éthylène-amino-phénylacétate de sodium (0,02 M) ont été mis en suspension dans 25 ml de chlorure de méthylène et la suspension a été refroidie à la température de -10°C.

0,2 ml de 2,6-lutidine ont été ajoutés à la suspension, addition qui a été suivie de l'addition de 4,3 g de chloroformiate d'éthyle (0,04 M) à la température de -10°C, et le mélange a été soumis à agitation à la température de 0°C ~ 5°C, pendant un laps de temps de 40 minutes.

Le mélange de réaction a ensuite été refroidi à la température de -40°C et 1,4 ml d'acide 2-éthylhexanoïque y a été ajouté.

10.000.000

A la solution ainsi obtenue a été ajoutée goutte à goutte une solution de 8,35 g d'acide 7-amino-déacétoxy-céphalosporanique (0,039 M) dissous dans 20 ml d'eau, au moyen de 5,7 ml de triéthylamine (0,04 M), à la température de -40°C--50°C, pendant un laps de temps de 1,5 heure.

Après que la solution eut été agitée à la même température pendant un laps de temps de 3 heures, 80 ml d'eau y ont été ajoutés, addition qui a été suivie de l'addition d'environ 10 ml de HCl concentré afin que le pH fut réglé, et le mélange a été soumis à agitation vigoureuse à la température de 5°C, pendant un laps de temps de 30 minutes.

La couche d'eau <sup>actif</sup> a été séparée et, si cela était nécessaire, elle a été filtrée; du charbon/a été ajouté au mélange et celui-ci a été soumis à agitation pendant un laps de temps de 10 minutes et a été filtré.

10 ml de méthanol ont alors été ajoutés au mélange et le pH de celui-ci a été réglé à 4 - 5 par addition de triéthylamine.

Après filtration, le résidu a été lavé à l'eau, au chlorure de méthylène et au méthanol, et il a été séché.

De cette manière, on a obtenu un produit cristallin d'un jaune pâle d'un poids de 7,7 g (54,2 %).

(1)  $[\alpha]_D^{20}$  : + 152°

(2) UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  260 nm

(3) IR :  $\sqrt{\text{KBr}}$   $\text{Cm}^{-1}$  3.000 (amine)

1.765 (C=O,  $\beta$ -lactame)

1.690 (C=O, amide)

1.585 (acide carboxylique)

(4) analyse : 96,5 % (sous forme d'anhydride)

(5) RMN :  $\delta$  ppm ( $\text{D}_2\text{O-DCl}$ )  $\delta$  = 2,01 (3H, s, 3-CH<sub>3</sub>)

$\delta$  = 3,2 (2H, d, 2-CH<sub>2</sub>)

$\delta$  = 4,8 (1H, d, 6-H)

$\delta$  = 5,4 (1H, m, 7-H)

$\delta$  = 7,5 (5H, s, phényle aromatique)

$\delta$  = 9,4 (1H, s, -COOH).

#### Exemple 5

Acide 3-[(acétyloxy)méthyl]-7-(amino-p-hydroxy-phénylacétyl)amino- $\delta$ -oxo-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique.

A une suspension de 8,0 g de bis- $\beta$ -éthylène-amino-p-hydroxy-phénylacétate de sodium (0,02 M) dans 50 ml de tétrahydrofurane a été ajouté 0,1 ml de 2,6-lutidine.

Après refroidissement à la température de -10°C, un mélange de 4,34 g de chloroformiate d'éthyle (0,04 M) et de 20 ml de tétrahydrofurane a été ajouté à la suspension et le mélange ainsi obtenu a été soumis à agitation pendant un laps de temps de 20 minutes.

Après un nouveau refroidissement, à la température de -40°C, une solution de 10,6 g d'acide 7-amino-céphalosporanique (7-ACA) (0,039 M) dissous dans 100 ml d'eau, au moyen de 10 g de bicarbonate de sodium, a été ajoutée goutte à goutte au mélange, à la température de 0°C, pendant un laps de temps de 20 minutes, et le mélange de réaction a été soumis à agitation à la température de 5°C, pendant un laps de temps de 1,5 heure.

200 ml d'eau ont ensuite été ajoutés au mélange, le tétrahydrofurane en a été retiré sous pression réduite, et le produit de la concentration a été lavé au moyen de 300 ml d'éther.

A la couche d'eau ont été ajoutés 150 ml de méthyl-isobutylcétone et le produit a été soumis à une agitation vigoureuse.

Le pH a été réglé à 1 - 2 au moyen d'acide formique concentré et le produit a été soumis à agitation à la température de 5°C pendant un laps de temps de 1 heure encore.

La phase organique a été séparée, a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre et a été concentrée à la température de 30°C.

Le produit de la concentration a été mis en dispersion dans 500 ml d'éthyl-éther et le produit a été séparé par cristallisation.

Le produit cristallin obtenu a été séparé par filtration et a été séché. De cette manière, on a obtenu un produit cristallin blanc d'un poids de 6,3 g (38,4%).

(1) IR :  $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max.}}$   $\text{Cm}^{-1}$

- 3.000 (amine)
- 1.780 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\beta$ -lactame)
- 1.670 ( $\text{C}=\text{O}$ , amide)
- 1.600 (acide carboxylique)

(2) RMN :  $\delta$  ppm ( $\text{D}_2\text{O}-\text{DCl}$ )  
 $\delta = 2,05$  (3H, s,  $\text{CH}_3\text{C}-$ )  
 $\delta = 3,4$  (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $2-\text{CH}_2$ )  
 $\delta = 4,6$  (2H, d,  $3-\text{CH}_2$ )

- 12 -

$\delta = 4,8-5,6$  (2H, m,  $\beta$ -lactame)  
 $\delta = 7,5$  (4/6H, q, phényle aromatique)  
 $\delta = 9,4$  (1H, s, -COOH).

Exemple 6

1,3-dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyl-ester de l'acide 6-[bis- $\alpha$ -éthylène- amino-phénylacétamido]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique.

A une suspension de 7,0 g d'acide 6 [D(-)- $\alpha$ -aminophényl-acétamido]-pénicillanique (0,02 M) dans 30 ml de N,N-diméthyl-formamide ont été ajoutés 2,03 g de triéthylamine (0,02 M), le produit a été soumis à agitation à la température ambiante pendant un laps de temps de 30 minutes et a été refroidi à 0°C. 0,58 g de glyoxal à 40% (0,01 M) y ont ensuite été ajoutés.

Après agitation pendant 3 heures, 2,0 g de bicarbonate de potassium et 4,3 g de 3-bromophatlide (0,02 M) ont été ajoutés au mélange à la même température, et le mélange a été soumis à agitation pendant un laps de temps de 3 heures.

La solution de réaction ainsi obtenue a été versée dans 150 ml d'eau glacée sous agitation, et les cristaux blancs qui avaient précipité ont été séparés par filtration, lavés à l'eau et séchés pendant une nuit dans un dessicateur à vide à  $P_2O_5$ .

De cette manière, on a obtenu un produit cristallin d'un jaune pâle d'un poids de 8,9 g (90%).

(1) UV :  $\lambda_{max}$  368 nm, 217 nm

(2) Point de fusion : 158°C

(3) IR :  $\sqrt{KBr}$   $Cm^{-1}$

max.	3.360 (amine)
	1.769 (C=O, $\beta$ -lactame)
	1.670 1.390 (C=O, amide)
	1.465 (éthylène).

Exemple 7

Phtalidyl-D- $\alpha$ -aminobenzyl-pénicillanate . HCl.

Un total de produit obtenu selon l'exemple 6 a été dissous dans 60 ml d'acetonitrile et le pH de la solution a été réglé au moyen de chlorhydrate (1/1).

Après agitation à la température ambiante pendant un laps de temps de 30 minutes, la solution a été concentrée et au produit de concentration huileux ont été ajoutés 100 ml d'eau.

336467

Le pH de la solution aqueuse a été réglé à 2,5 au moyen de bicarbonate de sodium.

Cette solution a ensuite été lavée au moyen de 40 ml de méthyl-isobutylcétone et de 40 ml d'acétate d'éthyle, et elle a été séparée.

La couche d'eau a été saturée au moyen de chlorure de sodium et soumise à extraction au moyen de 50 ml de chlorure de méthylène. La couche de chlorure de méthylène a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre et a été concentrée.

Le produit de la concentration a été mis en dispersion dans 120 ml d'éthyl-éther et le produit a été séparé par cristallisation.

Le produit cristallin a été séparé par filtration et a été lavé au moyen d'une faible partie d'éther.

Après séchage, une poudre d'un jaune pâle d'un poids de 4,9 g a été obtenue (53,1 %).

(1)  $[\alpha]_D^{20}$  : + 151° (dans  $C_2H_5OH$ )

(2) pH : 3,6 (1,6 %,  $H_2O$ )

(3) RMN : δ ppm ( $D_2O-DCl$ )  
δ = 1,47 (6H, d, gem-diméthyle)

δ = 4,50 (1H, s,  $C_3$ -proton)

δ = 5,17 (1H, s, α-proton)

δ = 5,45 (2H, m, -CH-CH-, β-lactame)

δ = 7,45 (5/6H, m, phényle aromatique)

δ = 7,62 (1H, s,  $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}-$ )

δ = 7,85 (4H, m, phthalide aromatique)

(4) IR :  $\sqrt{\frac{\text{KBr}}{\text{max.}} \text{Cm}^{-1}}$  3.000 1.480  $\pm$  20 (amine)  
1.785 (C=O, β-lactame)  
1.690 (C=O, amide).

#### Exemple 8

1,3-dihydro-3-oxo-1-isobenzo-furanyl-ester de l'acide 7-[bis- $\text{A}$ -éthylène-amino- $\alpha$ -phénylacétamido]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique.  
7,3 g de monohydrate de céphalexine (0,02 M) et 10 g de sulfate de sodium anhydre ont été mis en suspension dans 30 ml d'acétonitrile.

666467

A cette suspension ont été ajoutés 2,8 ml de triéthylamine (0,02 M), la suspension a été soumise à agitation à la température ambiante pendant un laps de temps de 30 minutes et a été refroidie à la température de 0°C.

0,58 g de glyoxal (0,01 M) ont ensuite été ajoutés à la suspension et le mélange de réaction a été soumis à agitation pendant un laps de temps de 2 heures. 0,2 ml de N-méthylmorpholine ont été ajoutés au mélange à la même température. Après agitation pendant 4 heures, 4,3 g de 3-bromophthalide (0,02 M) ont été ajoutés au mélange et celui-ci a été soumis à agitation à la même température pendant un laps de temps de 3 heures encore.

La solution de réaction ainsi obtenue a été versée dans 150 ml d'eau glacée, sous agitation.

Après filtration, le résidu a été lavé à l'eau et a été séché pendant une nuit dans un dissicteur à vide à  $P_2O_5$ .

De cette manière, on a obtenu un produit cristallin d'un jaune pâle d'un poids de 8,9 g (88,8 %).

- (1) UV :  $\lambda_{max}$ . 365 nm, 218 nm
- (2) Point de fusion : 155°C (décomposition)
- (3) IR :  $\nu_{max}^{KB}$   $Cm^{-1}$ 
  - 3.375 (amide)
  - 1.780 (C=O,  $\beta$ -lactame)
  - 1.670 (C=O, amide)
  - 1.640 (-C=N-)
  - 1.470 (éthylène).

#### Exemple 9

Acide 7-amino-3-[8-(1,2,3-triazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique.

10,4 g de 5-mercaptop-1,2,3-triazole de potassium (0,075 M), préparé par un procédé connu (brevet allemand no. 2.222.954, etc.), 12 g de 7-ACA (0,07 M) et 5,9 g de bicarbonate de sodium (0,07 M) ont été mis en suspension dans 350 ml de solution tampon de phosphate 0,1 M (pH 6,4), et l'on a fait passer de l'azote dans la suspension à la température de 55°C, pendant un laps de temps de 3,5 heures, sous agitation.

La solution de réaction a été refroidie à la température de 20°C et son pH a été réglé à 5,5 au moyen d'acide phosphorique à 40 %.

Le précipité a été séparé par filtration et a été lavé au moyen d'eau froide.

Après séchage pendant une nuit dans un dessiccateur à vide à  $P_2O_5$ , on a obtenu 8 g de produit brut (36,5 %), point de fusion 230°C (décomposition).

Les examens IR et RMN de ce produit brut étaient identiques à ceux d'un échantillon authentique.

Cette matière a été purifiée pour donner 5,6 g de produit (25,6 %).

(1) Point de fusion : 232°C

(2) IR :  $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max.}} \text{ Cm}^{-1}$

- 3.000 (amine)
- 1.760 (C=O,  $\beta$ -lactame)
- 1.660 (C=O, amide)
- 1.595 (acide carboxylique).

#### Exemple 10

Acide 7-[bis- $\alpha$ -éthylène-amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényle)acétamido]-3-[S-(1,2,3-triazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique.

Un mélange de 3,8 g de bis- $\alpha$ -éthylène-amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényle)acétate (0,01 M), 50 ml de méthanol anhydre et 2,8 ml de triéthylamine (0,02 M) a été refroidi à la température de -40°C.

3,6 g de chlorure de trichloracétyle (0,04 M) dans 60 ml de méthanol anhydre ont été ajoutés au mélange sous agitation lente et le produit ainsi obtenu a encore été soumis à agitation pendant un laps de temps de 30 minutes.

La solution de réaction a été soumise à un nouveau refroidissement, à la température de -45°C, et 6,9 g de 7-amino-3-[S-(1,2,3-triazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique (0,02 M), obtenu selon l'exemple 9, et 5,6 ml de thiéthylamine (0,04 M) ont été ajoutés à la solution.

Après agitation à la température de -45°C~-40°C, pendant un laps de temps de 45 minutes, la solution a été chauffée à la température de 15°C, a été filtrée et a été concentrée sous pression réduite.

Au produit de concentration huileux ainsi obtenu ont été ajoutés 80 ml de bicarbonate de sodium à 20 %, et le mélange a été lavé au moyen de 35 ml d'éther.

La couche d'eau a été séparée et soumise deux fois à extraction au moyen de 40 ml d'acétate d'éthyle, et la couche organique a été séchée sur 20 g de sulfate de sodium anhydre.

6,9 g de produit ont été obtenus par concentration (75 %).

(1) UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  365 nm, 215 nm

806467

(2) IR :  $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max.}} \text{ Cm}^{-1}$  3.410 (NH, OH)  
1.776 (C=O,  $\beta$ -lactame)  
1.662 (C=O, amide)  
1.590, 1.395 (acide carboxylique).

Exemple 11

Acide 7-[bis- $\alpha$ -éthylène-p-hydroxy- $\beta$ -phénylacétamido]-3-[S-(1,2,3-triazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique.

A une suspension de 8,43 g d'acide 3-[acétyloxy)méthyl]-7-[ $\alpha$ -amino p-hydroxy- $\beta$ -phénylacétamido]-3-cephem-4-carboxylique (0,02 M) dans 40 ml de tétrahydrofurane ont été ajoutés 2,8 ml de triéthylamine (0,02 M) et le produit ainsi obtenu a été soumis à agitation à la température ambiante pendant un laps de temps de 30 minutes.

Après refroidissement à la température de 5°C, 1,2 ml de glyoxal à 40 % (0,01 M) et 3 g de sulfate de sodium anhydre ont été ajoutés au produit susmentionné et le mélange de réaction a été soumis à agitation à la température de 0°C pendant un laps de temps de 3 heures.

Après filtration, 30 ml de solution tampon de phosphate (pH 6,4) ont été ajoutés au produit de la filtration, addition qui a été suivie d'une addition de 2,16 g de bicarbonate de sodium (0,03 M), pour donner une lente élévation constante de température jusqu'à 35°C.

2,8 g de sel de potassium de l'acide 1,2,3-triazole-5-thiolique (0,02 M) ont ensuite été ajoutés au produit obtenu et l'on y a fait passer de l'azote sous agitation pendant un laps de temps de 3 heures à la température de 60°C - 70°C.

Après refroidissement à la température de 10°C, la solution de réaction a été acidifiée de façon à présenter un pH de 4,0 au moyen de HCl 1N et elle a été soumise à agitation à la même température pendant 30 minutes.

Le produit qui avait précipité a été séparé par filtration, a été lavé à l'eau plusieurs fois et a été séché pendant une nuit dans un dessiccateur à vide à  $P_2O_5$ .

De cette manière, on a obtenu un produit cristallin jaune d'un poids de 2,1 g (23 %).

(1) UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  366 nm, 217 nm

(2) IR :  $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max.}} \text{ Cm}^{-1}$  3.400 (NH, OH)  
1.775 (C=O,  $\beta$ -lactame)



1.661 (C=O, amide)

1.590 1.395 (acide carboxylique).

Exemple 12

Acide 7-[bis- $\alpha$ -éthylène-amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényl)acétamido]-3-[S-(1-méthyl-1H-tétrazole-5-yl-thiométhyl)-3-cephem-4-carboxylique. 8,43 g de 3-(acétyloxy-méthyl)-7-[ $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényl)acétamido]-3-cephem-4-carboxylique (0,02 M) ont été mis en suspension dans un mélange de 30 ml de dioxane et de 10 ml d'acetonitrile.

A cette suspension ont été ajoutés 2,8 ml de triéthylamine (0,02 M), le produit ainsi obtenu a été soumis à agitation à la température ambiante pendant un laps de temps de 30 minutes et a été refroidi à la température de 5°C. 1,2 ml de glyoxal à 40% (0,01 M) y a été ajouté.

Après agitation pendant 3 heures, 2,3 g de 1-méthyl-5-mercaptopotétrazole de potassium (0,02 M) ont été ajoutés au produit susmentionné et le mélange de réaction a été chauffé au bain-marie à 50°C - 60°C.

Après cela, selon le procédé décrit dans l'exemple 11, on a obtenu 4,42 g de produit (45,1%).

(1) UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  365 nm, 217 nm

(2) IR :  $\lambda_{\text{max.}}$  KBr  $\text{Cm}^{-1}$

3.400 (NH, OH)
1.760 (C=O, $\beta$ -lactame)
1.680 (C=O, amide)
1.610 (acide carboxylique).

Exemple 13

Acide 7-[bis- $\alpha$ -éthylène-amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényl)acétamido]-3-[S-(2-méthyl-1,3,4-thiadiazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique.

8,43 g d'acide 3-(acétyloxy-méthyl)-7-[ $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényl)acétamido]-3-cephem-4-carboxylique (0,02 M) ont été mis en suspension dans un mélange de 5 ml de diméthyiformamide et de 25 ml de tétrahydrofurane.

A cette suspension ont été ajoutés 2,8 ml de triéthylamine (0,02 M), le produit ainsi obtenu a été soumis à agitation à la température ambiante pendant un laps de temps de 30 minutes et a été refroidi à la température de 0 - 3°C.

1,2 ml de glyoxal à 40% (0,01 M) a ensuite été ajouté au produit susmentionné.

Après agitation à la même température pendant un laps de temps de 3 heures, 3,4 g de 2-méthyl-5-mercaptop-1,3,4-thiadiazole de potassium (0,02 M) ont été ajoutés au mélange et celui-ci a été chauffé à 50°C - 60°C.

Après cela, selon le procédé décrit dans l'exemple 11, on a obtenu 5,72 g de produit (56,1 %).

(1) UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  366 nm, 218 nm

(2) IR :  $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  1.762 (C=O,  $\beta$ -lactame)

1.680 (C=O, amide)

1.595 (acide carboxylique).

#### Exemple 14

Acide 7-[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphénol)acétamido]-3-[S-(1,2,3-triazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique.

2,0 g d'acide 7-[bis- $\alpha$ -éthylène- $\alpha$ -(p-hydroxyphénol)acétamido]-3-[S-(1,2,3-triazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique (0,00217 M), obtenu suivant l'exemple 11, ont été dissous dans 20 ml d'acétonitrile.

Le pH de la solution a été réglé à 2,2 au moyen d'un mélange de chlorhydrate et d'acide trifluoracétique. Cette solution a ensuite été saturée au moyen d'acide chlorhydrique, a été soumise à agitation pendant 30 minutes, a été concentrée sous pression réduite et a été dissoute dans 30 ml d'eau.

Le résidu a été séparé par filtration et le pH du produit de la filtration a été réglé à 4 par addition de résine échangeuse d'ions basique (acétate type LA-1) et d'un mélange d'eau et de toluène (3/1). A la suite de cela, cette solution a été rapidement filtrée et la couche organique en a été éliminée.

Après séchage par congélation, on a obtenu 0,670 g de produit (33,3 %).

(1) UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  260 nm

(2) Point de fusion : 254°C (décomposition)

(3) IR :  $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3.040 (amine)

1.766 (C=O,  $\beta$ -lactame)

1.670 (C=O, amide)

1.605 1.390 (acide carboxylique)

(4) RMN :  $\delta$  ppm ( $\text{D}_2\text{O}-\text{DCl}$ )

$\delta$  = 3,2 (2H, d,  $2-\text{CH}_2$ )

$\delta$  = 3,6 (2H, m,  $3-\text{CH}_2$ )

$\delta$  = 4,9 - 5,7 (2H, m,  $\beta$ -lactame)

$\delta$  = 7,4 (4H, q, phényle aromatique)

$\delta$  = 7,9 (1H, s,  $-\text{C}=\text{CH}-$ ).

### Exemple 15

Acide 7-[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényl)acétamido]-3-[S-(1-méthyl-1H-tétrazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique.

2,0 g d'acide 7-[bis- $\alpha$ -éthylène-amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényl)acétamido]-3-[S-(1-méthyl-1H-tétrazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique (0,002 M), obtenu suivant l'exemple 12, ont été dissous dans 30 ml d'acétonitrile.

Le pH de cette solution a été réglé à 1,6 au moyen de HCl (1/1) et la solution a été soumise à agitation pendant un laps de temps de 1 heure.

Après distillation sous pression réduite, 30 ml d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'acétone (4/1) ont été ajoutés au produit obtenu. Le résidu a été séparé par filtration et le produit de la filtration a été concentré. Le produit de concentration huileux a été cristallisé à partir de 80 ml d'éther.

Cette matière cristalline a été séparée par filtration et dissoute dans 35 ml d'eau.

Le pH de cette solution a été réglé à 4 au moyen de résine échangeuse d'ions basique (Amberite IR-4B) et la solution a été filtrée.

Après séchage par congélation, on a obtenu 1,04 g de produit (51,2 %).

Les examens UV, IR, et RMN du produit se sont avérés identiques à ceux d'un échantillon authentique.

(1) IR :  $\frac{\text{KBr}}{\text{max.}}$   $\text{Cm}^{-1}$

3.400 (NH, OH)
1.760 (C=O, $\beta$ -lactame)
1.680 (C=O, amide)

(2) RMN :  $\frac{\text{ppm}}{\text{D}_2\text{O-DCl}}$

$\delta = 3,3$ (2H, AB <sub>q</sub> , 2-CH <sub>2</sub> )
$\delta = 3,8$ (2H, d, 3-CH <sub>2</sub> )
$\delta = 4,5$ (3H, s, -CH <sub>3</sub> )
$\delta = 4,8 - 5,6$ (2H, m, $\beta$ -lactame)
$\delta = 7,5$ (4H, q, phényle aromatique).

### Exemple 16

Acide 7-[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényl)acétamido]-3-[S-(2-méthyl-1,3,4-thiadiazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique.

2,0 g d'acide 7-[bis- $\alpha$ -éthylène-amino- $\alpha$ -(p-hydroxyphényl)acétamido]-3-[S-(2-méthyl-1,3,4-thiadiazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique (0,002 M), obtenu suivant l'exemple 13, ont été dissous dans 30 ml d'acétonitrile.

Le pH de cette solution a été réglé à 1,4 au moyen de HCl et la solution a été soumise à agitation pendant un laps de temps de 1 heure.

La solution a été distillée sous pression réduite.

A la suite de cela, 30 ml d'acétone y ont été ajoutés.

Le résidu a été séparé par filtration et le produit de la filtration a été concentré à 10 ml. Le produit de la concentration a été cristallisé à partir d'éther. Cette matière cristalline a été séparée par filtration et a été dissoute dans 30 ml d'un mélange d'eau et de méthanol.

Le pH de la solution a été réglé à 4,0. Après séjour à la température de 0°C pendant plusieurs heures, le produit cristallin a été obtenu.

Ce produit a été lavé plusieurs fois à l'alcool et séché pendant une nuit dans un dessiccateur à vide à  $P_2O_5$  (rendement = 1,14 g, 57 %).

(1) UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  367 nm

(2) IR :  $\nu_{\text{max.}}$   $\text{cm}^{-1}$

3.300	(-NH, -OH)
1.750	(C=O, $\beta$ -lactame)
1.600	(acide carboxylique)

(3) RMN :  $\delta$  ppm ( $D_2O$ -DCl)

$\delta = 1,2$	(3H, s, $-\text{CH}_3$ )
$\delta = 3,4$	(2H, AB <sub>q</sub> , 2- $\text{CH}_2$ )
$\delta = 3,75$	(2H, d, 3- $\text{CH}_2$ )
$\delta = 4,6 - 5,8$	(2H, m, $\beta$ -lactame)
$\delta = 7,6$	(4H, q, phényle aromatique).

### Exemple 17

1,3-dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyl-ester de l'acide 6-[bis-( $\alpha$ -éthylène-amino- $\alpha$ -phényl)acétamido]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicycl [3,2,0]heptane-2-carboxylique.

A une suspension de 7,0 g d'acide 6-[D(-)- $\alpha$ -phényl)acétamido]pénicillanique (0,02 M) dans 40 ml de dioxane ont été ajoutés 2,03 g de triéthylamine (0,02 M) et 0,58 g de glyoxal à 40 % (0,01 M) à la température ambiante.

Après réaction à la température de 10 - 20°C pendant un laps de temps de 3 heures, 2,2 g de triéthylamine (0,022 M) et 7,05 g d'acide dibromo-O-toluelique (0,024 M) ont été ajoutés au produit obtenu pour donner une élévation de température à 35°C, et ce mélange de réaction a été soumis à agitation à 35°-40°C pendant un laps de temps de 4 heures.

La matière cristalline qui avait précipité a été séparée par filtration. Le produit de la filtration a été versé lentement dans 200 ml d'eau glacée pour donner une matière cristalline blanche.

Cette matière blanche a été séparée par filtration, a été complètement lavée à l'eau et a été séchée pendant une nuit dans un dessiccateur à vide à  $P_2O_5$ .

De cette manière, on a obtenu un produit cristallin d'un jaune pâle d'un poids de 8,4 g (85 %).

(1) UV :  $\lambda_{max}$  367 nm, 274 nm

(2) Point de fusion : 156-158 °C

(3) IR :  $\sqrt{\frac{KBr}{max.}} \text{ Cm}^{-1}$

3.355 (aminé)
1.770 (C=O, $\beta$ -lactame)
1.672 1.385 (C=O, amide)
1.470 (éthylène)

#### Exemple 18

Phtalidyl-D-(-)- $\alpha$ -aminobenzyl-pénicillanate. HCl.

Un total du produit obtenu suivant l'exemple 17 a été dissous dans 80 ml d'acétone, le pH de la solution a été réglé à 2 au moyen de HCl (1/1) et la solution a été soumise à agitation à la température de 0 - 5°C pendant un laps de temps de 1 heure.

Le solvant a été retiré sous vide, la matière cristalline blanche résiduelle a été dissoute dans 120 ml d'eau et la solution a été lavée deux fois au moyen de 50 ml de méthyl-éthylcétone. La couche d'eau a été séparée, a été saturée au moyen de chlorure de sodium et a été extraite au moyen de 60 ml de chlorure de méthylène. La couche de chlorure de méthylène a été séchée sur du sulfate de magnésium. Après concentration, le produit de la concentration a été mis en dispersion dans 150 ml de cyclohexane.

La matière ayant précipité a été séparée par filtration et a été lavée au moyen d'une petite partie d'éther. Après séchage, on a obtenu un produit cristallin d'un jaune pâle de 4,5 g (48,7 %).

(1)  $[\alpha]_D^{20} : +155$  (dans  $C_2H_5OH$ )

(2) pH : 3,7 (dans 6 %  $H_2O$ )

(3) IR :  $\sqrt{\frac{KBr}{max.}} \text{ Cm}^{-1}$

3.100 1.462 (aminé)
1.780 (C=O, $\beta$ -lactame)
1.685 (C=O, amide)

- 22 -

(4) RMN : { ppm ( $D_2O-DCl$ )  
 {  $\delta = 1,43$  (6H, d, gem-diméthyle)  
 {  $\delta = 4,4$  (1H, s,  $C_3$ -proton)  
 {  $\delta = 5,15$  (1H, s,  $\alpha$ -proton)  
 {  $\delta = 5,40$  (2H, m,  $\beta$ -lactame)  
 {  $\delta = 7,42$  (5/6H, m, phényle aromatique)  
 {  $\delta = 7,65$  (1H, s,  $-C-O-CH-$  )  
 {  $\delta = 7,84$  (4H, m, phthalide aromatique).

Exemple 19

1,3-dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranyl-ester de l'acide 7-[D- $\alpha$ -amino- $\beta$ -(p-hydroxyphényle)acétamido]-3-[S-(1,2,3-triazole-5-yl)thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique. HCl.

9,47 g d'acide 7 bis-[ $\alpha$ -éthylène-amino- $\beta$ -(p-hydroxyphényle)acétamido]-3-[S(1,2,3-triazole-5-yl)-thiométhyl]-3-cephem-4-carboxylique (0,01 M), obtenu suivant l'exemple 10, ont été mis en dispersion dans un mélange de 40 ml de dioxane et de 40 ml de tétrahydrofurane. A ce mélange ont été ajoutés 0,56 g de triéthylamine (0,0055 M) et le mélange a été soumis à agitation à la température de 20°C pendant un laps de temps de 3 heures. 0,56 g de triéthylamine (0,0055 M) et 1,76 g d'acide dibromo-o-iodique (0,006 M) ont été ajoutés au mélange, sous élévation de la température, entretemps, à 35°C.

Après que le mélange eut réagi pendant 3 heures à la température de 35 - 40°C, la matière ayant précipité a été séparée par filtration et le produit de la filtration a été versé dans 250 ml de la solution saline saturée, sous agitation, pour donner la matière cristalline d'un jaune pâle.

Cette matière cristalline d'un jaune pâle a été séparée par filtration, a été lavée complètement à l'eau en vue de l'élimination de la solution saline résiduelle et a été dissoute dans 100 ml d'acetonitrile. Le pH de la solution a été réglé à 2,0 - 2,5 au moyen de HCl (1/1) et la solution a été soumise à agitation, à la température de 10 - 20°C, pendant 1 heure.

Le solvant a été éliminé sous vide et la matière cristalline résiduelle d'un jaune pâle a été dissoute dans 150 ml d'eau. La solution obtenue a été lavée deux fois au moyen de 70 ml de méthyl-isobutylcétone et trois fois au moyen de 50 ml de 1,1,1-trichloréthylène. La couche d'eau a été séparée, saturée au moyen de chlorure de sodium et soumise deux fois à extraction au moyen de 80 ml d'acétate d'éthyle, et la couche d'acétate d'éthyle a été séchée sur du sulfate de magnésium.

# ANNEXE

Après filtration, le produit de la filtration a été concentré sous vide. Le produit de la concentration a été mis en dispersion dans 150 ml d'éther de pétrole pour donner le produit cristallin.

Ce produit a été séparé par filtration, lavé au moyen d'une faible partie d'éther et séché.

De cette manière, on a obtenu une poudre d'un jaune pâle d'un poids de 1,48 g (45 %).

(1) UV :  $\lambda_{\text{max.}}$  370 nm, 274 nm

(2) IR :  $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$

3.400 (NH, OH)
1.780 (C=O, $\beta$ -lactame)
1.750 (C=O, ester)
1.660 (C=O, amide)

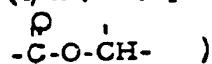
(3) RMN :  $\delta_{\text{ppm}}$  (D<sub>2</sub>O-DCI)

$\delta$  = 3,2 (2H, m, 2-CH<sub>2</sub>)

$\delta$  = 3,5 - 4,5 (2H, m, 3-CH<sub>2</sub>)

$\delta$  = 4,8 - 5,6 (2H, m,  $\beta$ -lactame,  $\alpha$ -proton)

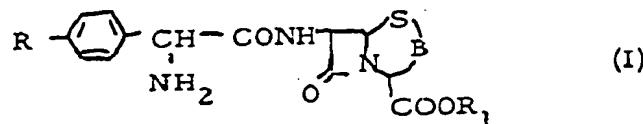
$\delta$  = 6,8 - 7,8 (4/6H, m, phényle aromatique et phtalide,



$\delta$  = 7,9 (1H, s, -C=CH).

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de dérivés d'antibiotiques de la série des  $\beta$ -lactames de la formule (I) indiquée ci-après :

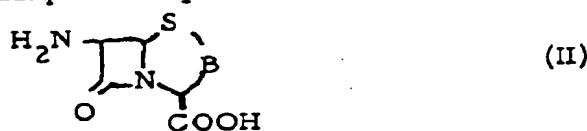


formule dans laquelle : R représente de l'hydrogène ou un groupe hydroxyle; B représente un élément choisi dans le groupe constitué par

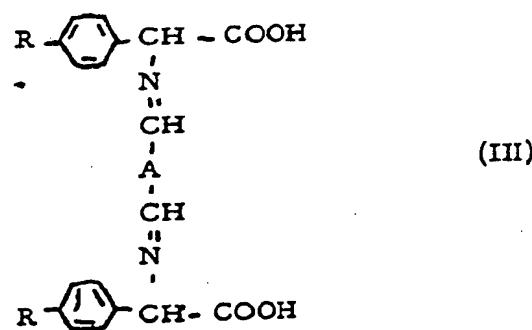


où R<sub>3</sub> est un élément choisi dans le groupe constitué par l'hydrogène, un halogène, -OCOCH<sub>3</sub> et -S-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> représentant un groupe hétérocyclique contenant une chaîne fermée à 5 ou 6 éléments, comprenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, à l'un et/ou à plusieurs desquels peuvent être substitués un groupe alkyle inférieur comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle inférieur, un groupe alkényle inférieur, un groupe amino ou un groupe amino substitué ou un atome d'halogène, et R<sub>1</sub> étant de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe phthalidyle;

le procédé étant caractérisé en ce qu'un composé de la formule (II) indiquée ci-après :



formule dans laquelle B a la signification reprise plus haut, est mis en réaction avec un composé de la formule (III) indiquée ci-après

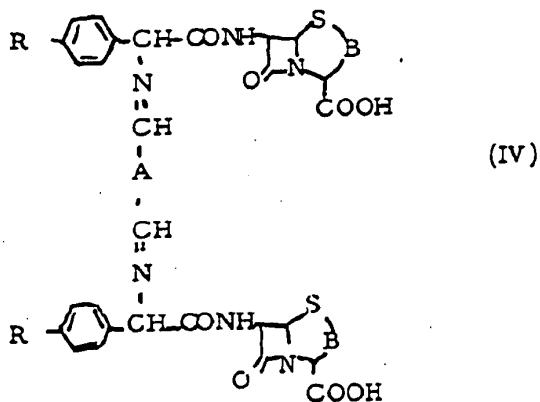


**REVENDICATION**

formule dans laquelle R a la signification reprise plus haut;

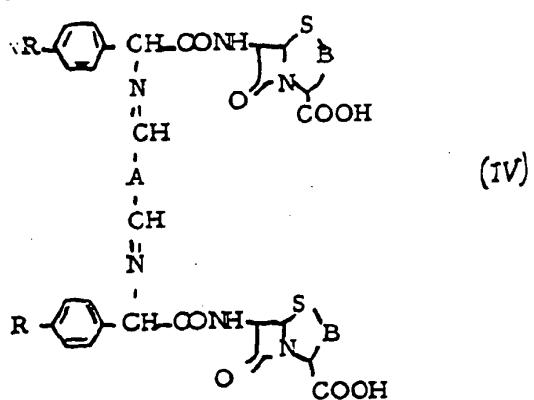
A représente  $-(CH_2)_n-$ , ou un groupe arylène, et  
n est égal à zéro ou représente un nombre entier  
allant de 1 à 4 inclus;

ou avec un dérivé réactif de ce composé, pour donner un composé de la  
formule (IV) indiquée ci-après :



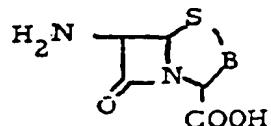
formule dans laquelle R, A et B ont les significations qui ont été reprises  
plus haut, le groupe carboxyle de la formule (IV) pouvant, si c'est nécessaire,  
être estérifié en vue de l'introduction du groupe R<sub>1</sub>, et le produit  
intermédiaire (IV) étant hydrolysé au moyen d'acide pour donner finalement  
le composé désiré (I).

2. Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule (IV) indiquée  
ci-après :



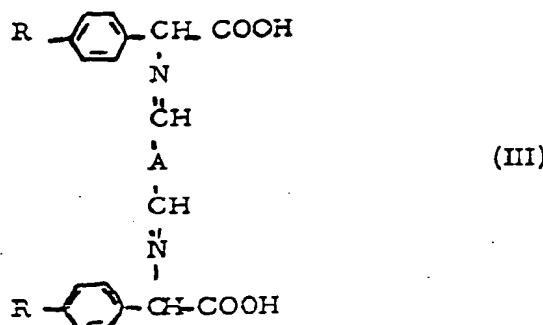
formule dans laquelle R, A et B ont les significations reprises dans la  
revendication 1.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'un com-  
posé de la formule (II) indiquée ci-après :



(II)

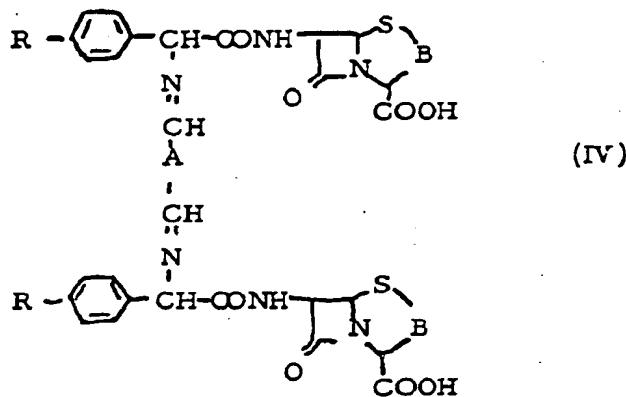
formule dans laquelle B a la signification reprise dans la revendication 1, est mis en réaction avec un composé de la formule (III) indiquée ci-après :



(III)

formule dans laquelle R et A ont les significations reprises dans la revendication 1.

ou avec un dérivé réactif de ce composé, pour donner un composé de la formule (IV) indiquée ci-après :

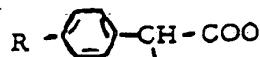


(IV)

formule dans laquelle R, A et B ont les significations reprises dans la revendication 1.

4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'un composé répondant à la formule (IV) est mis en réaction avec des agents estérifiants en vue de l'introduction du groupe R<sub>1</sub>.

5. Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule (III) indiquée ci-après :



N

"

CH

"

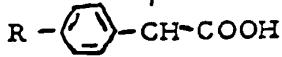
A

"

CH

"

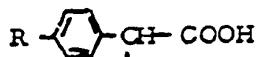
N



(III)

formule dans laquelle R et A ont les significations reprises dans la revendication 1, ou réactif de ce composé.

6. Procédé de préparation d'un composé de la formule (III) indiquée ci-après :



N

"

CH

"

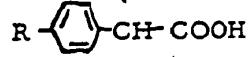
A

"

CH

"

N



(III)

formule dans laquelle R a la signification reprise dans la revendication 1, ou d'un dérivé réactif de ce composé, caractérisé en ce qu'un composé de la formule (V) indiquée ci-après :



|

(V)



formule dans laquelle R a la signification indiquée plus haut, est mis en réaction avec un dialdéhyde de la formule (VI) indiquée ci-après :



|

A

|



(VI)

formule dans laquelle R a la signification indiquée plus haut, pour donner un composé répondant à la formule (III) ou un dérivé réactif de ce composé.

Société dite : Dong-A Pharmaceutical Co.,  
Ltd.  
P.P. Bugnion S.A.  
Bruxelles, le 3 décembre 1980